

Combinational therapy with antibiotics and antibiotics-loaded adipose-derived stem cells reduce abscess formation in implant-related infection in rats

著者	吉谷 純哉
著者別表示	YOSHITANI Junya
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第5228号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2020-12-31
URL	http://hdl.handle.net/2297/00064774



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 423 号 氏名 吉谷 純哉

学位請求論文

題 名 **Combinational therapy with antibiotics and antibiotics-loaded adipose-derived stem cells reduce abscess formation in implant-related infection in rats**
掲載雑誌名 **Scientific Reports 7:10(1):11182 令和 2 年 7 月掲載**

【背景】人工関節周囲感染症は人工関節置換術後の重篤な合併症の1つであり、その治療には長期の抗生剤加療を必要とするが、長期の抗生剤加療は耐性菌の出現のリスクとなる。そのため人工関節周囲感染に対する新たな治療が必要と考えた。近年間葉系幹細胞が抗菌作用をもつことが報告されている。そこで本研究では、間葉系幹細胞の1つである脂肪由来幹細胞(Adipose-derived stem cells: ADSCs)の局所投与による人工関節周囲感染に対する治療効果を検討するとともに、抗生剤との併用による効果をラットインプラント周囲感染モデルにて検討することとした。【方法】**Vitro study:** 8週齢Wistar ratから脂肪を採取しコラゲナーゼ処理を行いrat ADSCsを作成した。ADSCsを用いシプロフロキサシン(CPFX)に対する感受性をMTT assayを行うことで評価した。ADSCsの培地にCPFXを添加し、細胞内のCPFX濃度を時間経過とともに液体クロマトグラフィにて測定した。またStaphylococcus aureus (S.aureus)に対するCPFX含有ADSCsの殺菌能をmicrodilution methodを用いて評価した。さらに抗生剤含有ADSCsの抗菌ペプチド放出能をreal time PCRにて検討した。**Vivo study:** ラット大腿骨インプラント周囲感染モデルを作成し、モデル作成1週後に4群に分類し治療を行った(無治療群、抗生剤含有ADSCs + 抗生剤併用投与群 (ADSCs-ant)、抗生剤単独投与群、ADSCs群)。初回手術2週後にmodified osteomyelitis score、 μ CTによる骨溶解の解析、インプラントCFU (colony forming unit) assayと病理解析を行い治療効果の検討を行った。【結果】**Vitro study:** CPFXに対するADSCsの細胞生存率は濃度依存性に低下した。そこで適正な含有濃度を100mg/Lと設定した。液体クロマトグラフィにて経時的に細胞内CPFX濃度は増加していた。また抗生剤含有ADSCsはS.aureusに対して最小発育阻止濃度以上の殺菌能を認めた。Real time PCRではADSCs及び抗生剤含有ADSCsは両者とも抗菌ペプチドrat cathelicidin-related antimicrobial peptideを発現していた。**Vivo study:** Modified osteomyelitis scoreはADSCs-ant群で有意に低かった。近位スクリューのosteolysisはADSCs-ant群と抗生剤単独群が有意に少ない結果となった。CFU assayではproximal screwにおいてADSCs-ant群は有意に低下しており、全体でも最もCFUは低い結果となった。またADSCs単独群も無治療群に対して有意にCFUの低下を示した。病理解析では全体に対するabscessの割合を検討した。ADSCs-ant群では有意にabscessの占める面積が減少していた。【結語】ADSCsは抗生剤含有能及び抗菌ペプチド遺伝子の発現を示した。ADSCsの局所投与はインプラント周囲感染に対して治療効果を示し、抗生剤CPFXと併用することによりその効果は増強していた。これらの結果からADSCsと抗生剤の併用治療はインプラント周囲感染症の新たな治療法となり得る。

以上、本研究はインプラント周囲感染の治療に対する脂肪由来幹細胞の有用性について研究的観点から分析し、その有用性を明らかにしたもので、本学の学位に値すると評価された。